

# Coût de la résistance bactérienne

Lidia Kardaś-Słoma

INSERM-IAME, Paris, France

AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

# Contexte : Antibiorésistance – un problème majeur pour la santé publique

➤ La proportion des infections dues à des bactéries résistantes est en augmentation à l'hôpital et dans la communauté.

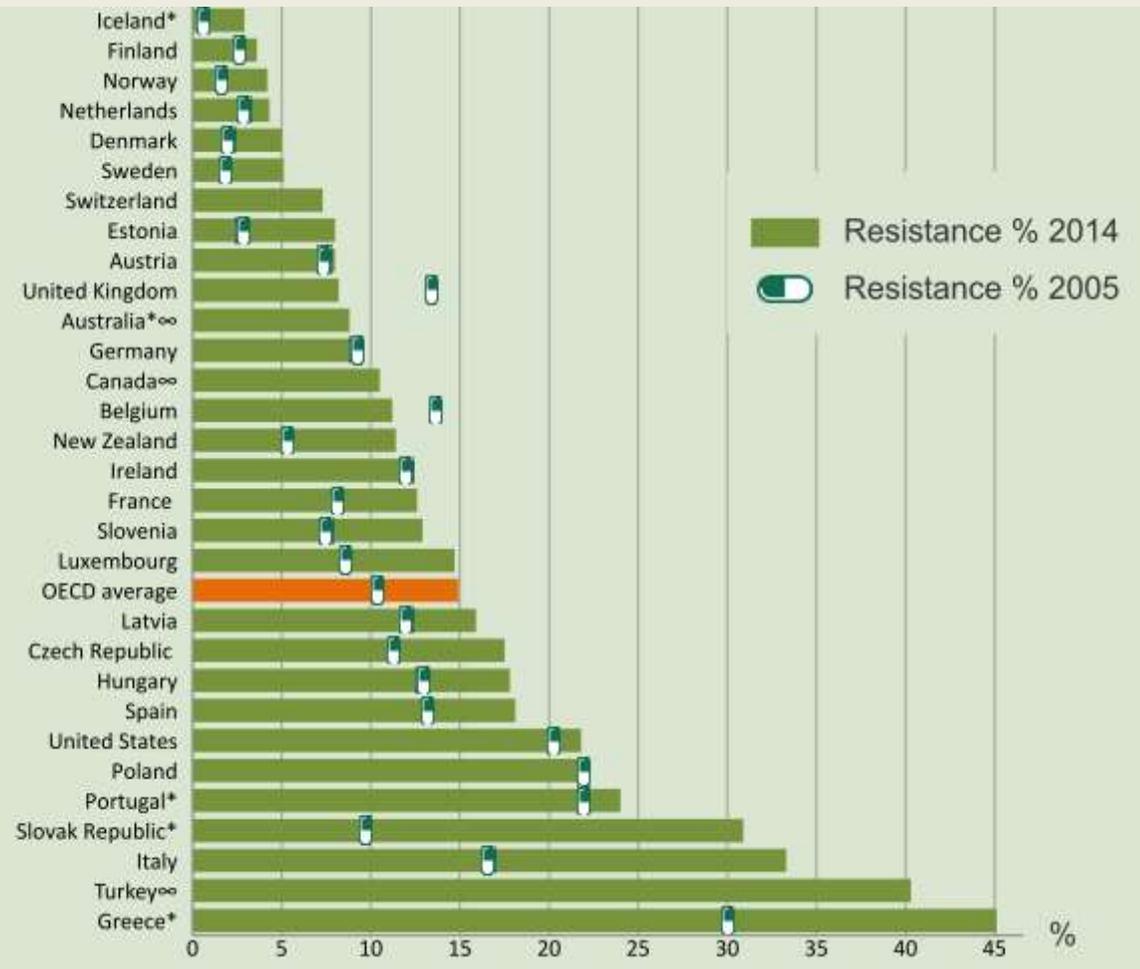
➤ Entre 2005 et 2014, la prévalence de la résistance aux atbs a augmenté dans 23 des 26 pays de l'OECD

Six high-priority bacterial-antimicrobial resistance combinations were aggregated within each country by use of the arithmetic mean. The included combinations were: E.coli (resistant to 3rd generation cephalosporins), E.coli (resistant to fluoroquinolones), K.pneumoniae (resistant to 3rd generation cephalosporins), K.pneumoniae (resistant to carbapenems), S.aureus (resistant to methicillin), S.pneumoniae (resistant to penicillin). Data from 2014 (or latest available data) and 2005 (or 2006 if not available).

\*Greece missing S.pneumoniae (resistant to penicillin) 2005 and 2014, Slovakia and Belgium missing K.pneumoniae (resistant to 3rd generation cephalosporins and carbapenem) 2005, Portugal missing K.pneumoniae (resistant to carbapenem) 2005, New Zealand missing MRSA 2014, Australia missing S.pneumoniae (resistant to penicillin) 2014, Iceland missing K.pneumoniae (resistant to carbapenem) 2014.

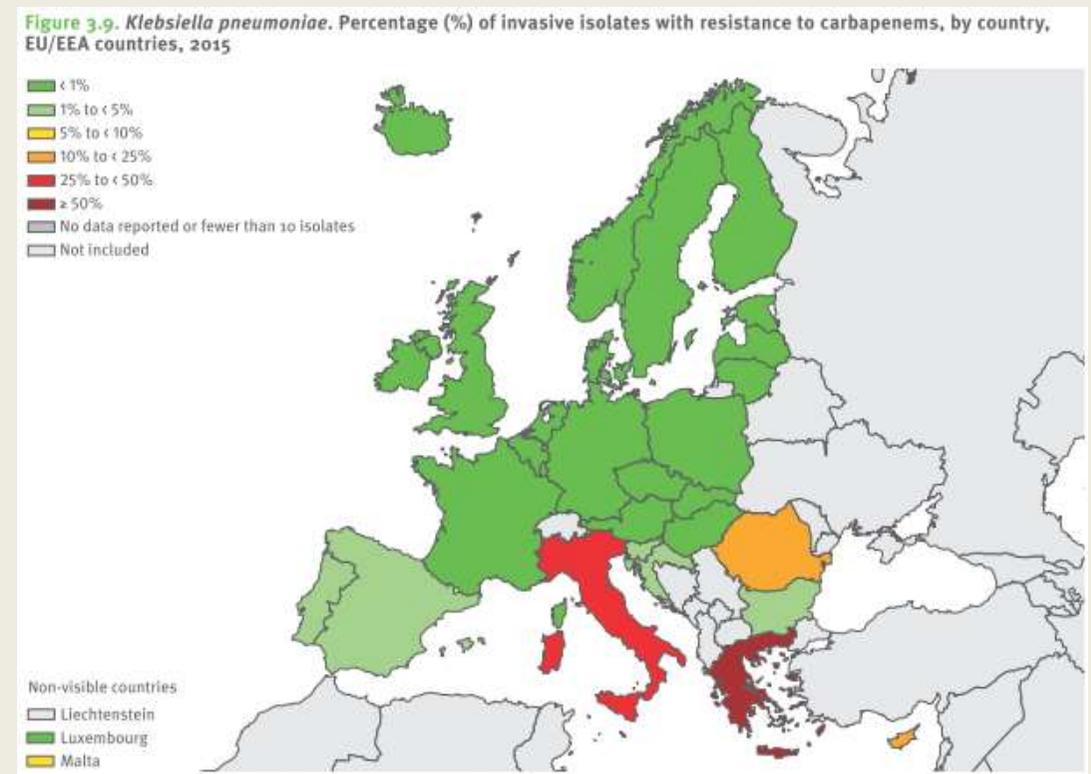
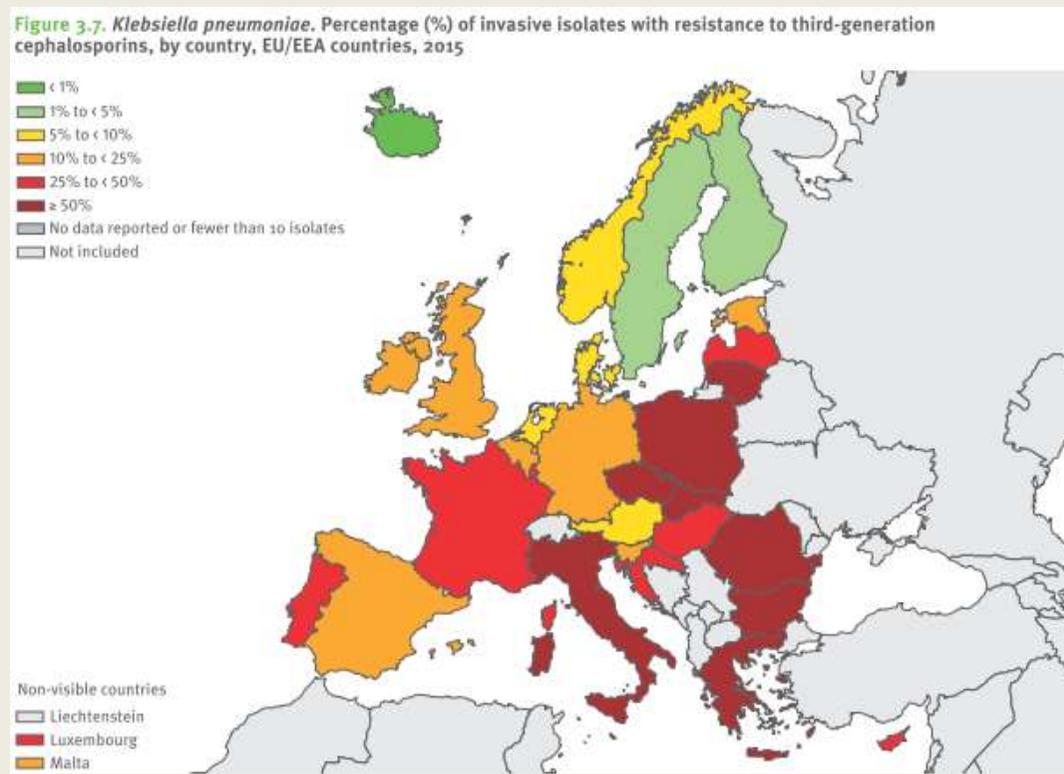
∞Includes resistant and intermediate data

Source: ESAC-Net Database and CDDEP



# Contexte : Antibiorésistance – un problème majeur pour la santé publique

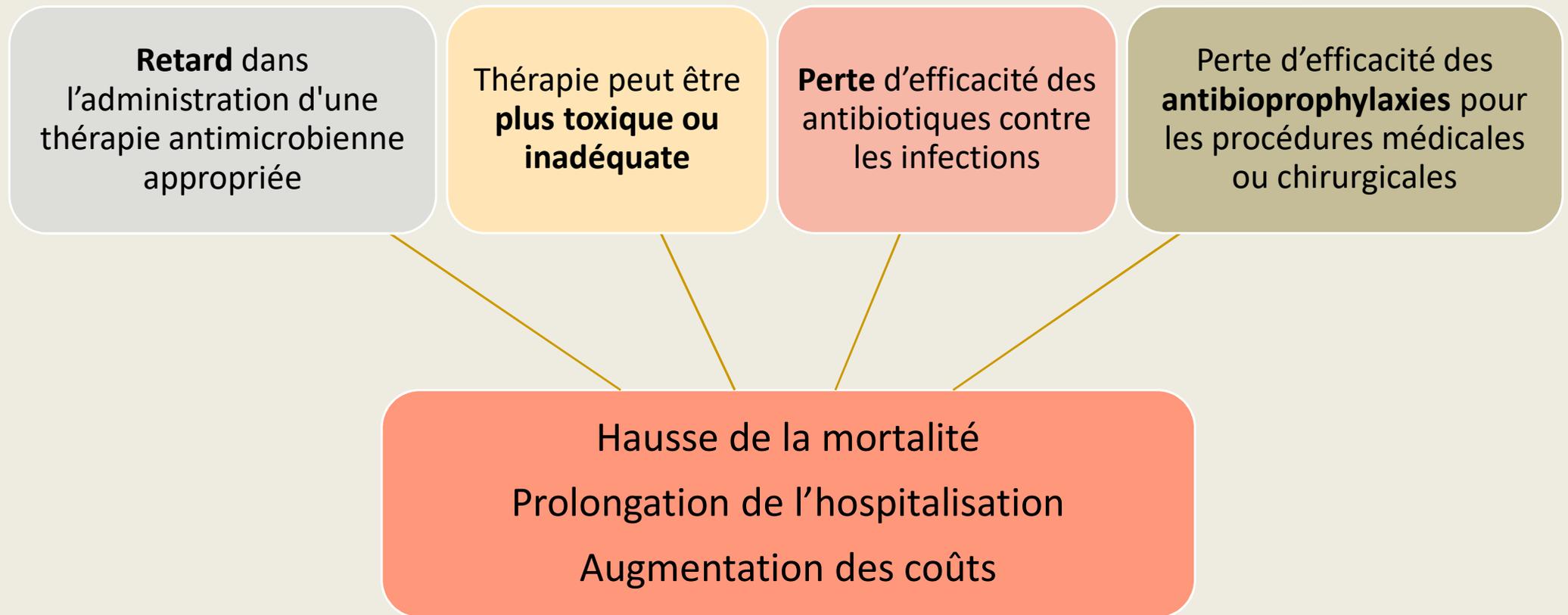
Chez les entérobactéries, les phénomènes de résistance évoluent de façon rapide



## Contexte : Utilisation excessive d'antibiotiques- facteur principal favorisant l'émergence de la résistance

- 💡 Consommation d'antibiotiques et, en particulier, une utilisation inappropriée (dans le secteur : médical, vétérinaire et agricole) accélère la propagation de la résistance
- 💡 50% de tous les antibiotiques consommés dans les soins de santé humaine sont des prescriptions inappropriées

# Contexte : Conséquences de la résistance bactérienne



# Contexte : Estimation du poids de la résistance – un défi

Plusieurs points de vue

- ❖ Hôpital- morbidité/mortalité et coût pour l'hôpital
- ❖ Santé publique- un aspect plus large que l'hôpital (ex. réhabilitation)
- ❖ Patient- conséquences indirectes et à long terme (ex. perte de travail)
- ❖ Société- coût global et perte d'efficacité des antibiotiques

Groupe témoin

- ❖ Infectés par une souche susceptible
- ❖ Non-infectés
- ❖ Colonisés par une souche résistante

# Mortalité attribuable à la résistance - revue

## 1. Différence de mortalité attribuable à l'infection à BMR (en comparant avec une souche sensible)?

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Antibacterial resistance</b>					
	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	Fluoroquinolones	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	Carbapenems	MRSA
<b>Outcome parameter</b>					
Bacterium-attributable mortality	Yes (n=4)	No (n=1)	Yes (n=4)	No (n=1)	Yes (n=46)

OUI: *E. coli* C3G R, *Kp* C3G R, SARM (++) en réanimation, chez les patients avec une bactériémie, dans les pays du sud)

NON: *Kp* carbapénèmes, *E. coli* FQ

# Mortalité attribuable à la résistance - revue

## 1.1 Différence de mortalité attribuable à l'infection à entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)?

- Patients infectés à EPC ont plus souvent reçu un traitement inapproprié que les patients infectés à une souche sensible (88% vs. 39% )<sup>1</sup>
- **Deux fois plus de décès chez les patients infectés à EPC** que chez les patients infectés à souche sensible<sup>1</sup>
- En réanimation, la mortalité à J30 chez les patients avec une bactériémie à EPC <sup>2</sup>:



42%

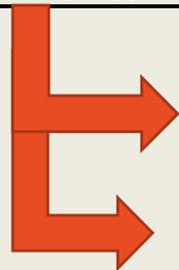
# Mortalité attribuable à la résistance - revue

## 1.1 Différence de mortalité attribuable à l'infection à entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)?

▪ Patients infectés à EPC ont plus souvent reçu un traitement inapproprié que les patients infectés à une souche sensible (88% vs. 39% )<sup>1</sup>

▪ **Deux fois plus de décès chez les patients infectés à EPC** que chez les patients infectés à souche sensible<sup>1</sup>

▪ En réanimation, la mortalité à J30 chez les patients avec une bactériémie à EPC <sup>2</sup>:



54% chez les patients qui ont reçu une monothérapie

34% chez les patients qui ont reçu une thérapie combinée

**42%**

# Poids de la résistance en France

## 1.2 Poids des infections à BMR en France

### Etude InVS, 2015

**Objectif :** Estimer le poids (morbidité, mortalité) des infections à BMR en France.

**Données:** réseau EARS-Net

BMR prises en compte :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM),
- entérocoques résistants à la vancomycine,
- *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération (C3G),
- *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* et *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes

## Résultats

- **158 000** d'infections à BMR survenant chaque année en France
  
- Dont infections à SARM ou entérobactéries C3G R :  
**75% d'infections**
  
- **12 500** de décès attribués à ces infections,  
dont les infections à SARM, E. coli résistant aux C3G et Pseudomonas aeruginosa  
résistant aux carbapénèmes sont responsables de 88% de ces décès.

# Surcoût attribuable à la résistance - revue

## 2. Surcoût attribuable à l'infection à bactérie résistante?

	Antibacterial resistance	Excess cost (n=studies reporting costs)			
		Hospitalization <sup>a</sup>	Antibacterial therapy <sup>b</sup>	Medical care <sup>c</sup>	Additional cost variables <sup>d</sup>
<i>Escherichia coli</i>	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant	Yes (n=2)	Yes (n=1)	Yes (n=1)	Yes (n=1)
	Fluoroquinolone-resistant	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant	-	-	-	-
	Carbapenem-resistant	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-resistant	Yes (n=17)	Yes (n=6)	Yes (n=6)	Yes (n=9)



# Estimates of Burden of Antibacterial Resistance

## European Union *population 500m*

25,000 deaths per year

2.5m extra hospital days

Overall societal costs  
(€ 900 million, hosp. days)  
Approx. €1.5 billion per year



Source: ECDC 2007

## Thailand *population 70m*

>38,000 deaths

>3.2m hospital days

Overall societal costs  
US\$ 84.6–202.8 mill. direct  
>US\$1.3 billion indirect



Source: Pumart et al 2012

## United States *population 300m*

>23,000 deaths

>2.0m illnesses

Overall societal costs  
Up to \$20 billion direct  
Up to \$35 billion indirect



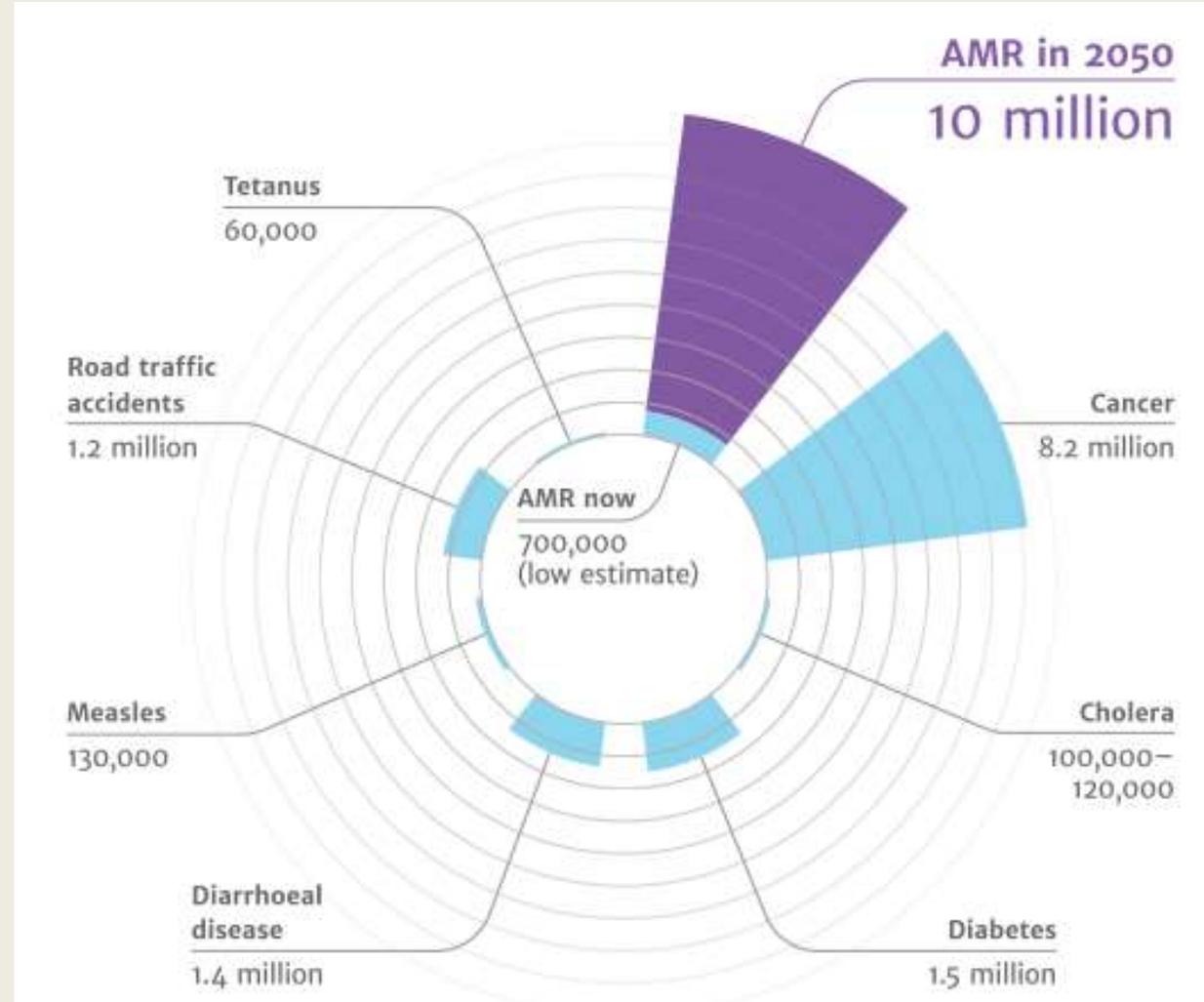
Source: US CDC 2013

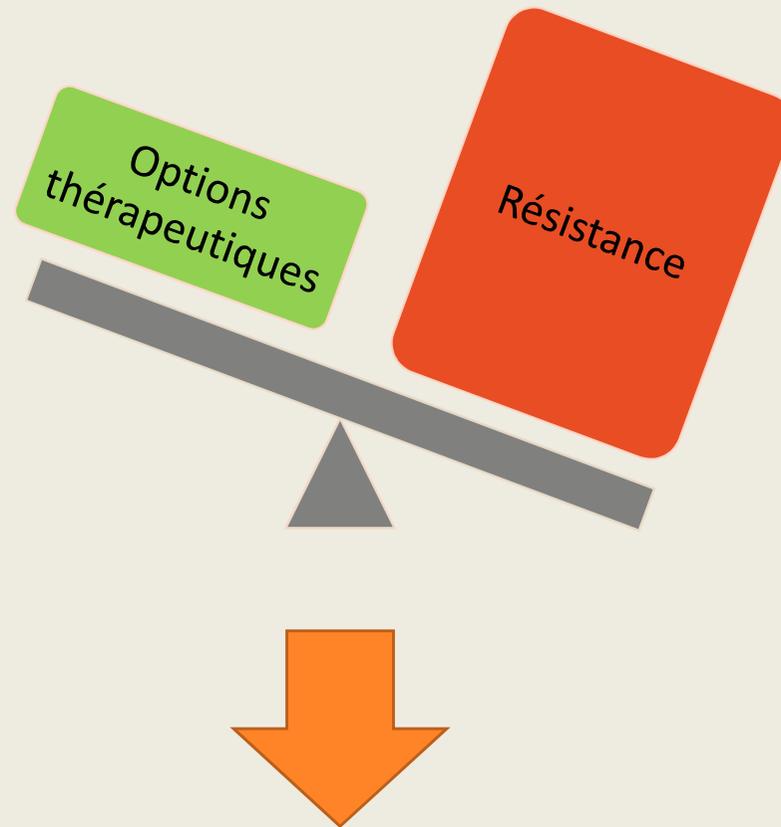
Global information is insufficient to show complete disease burden impact and costs

# DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR

## Dans une approche plus globale:

- Une étude a tenté d'évaluer les conséquences de la résistance aux anti-infectieux au niveau mondial à l'horizon 2050.
- 700 000 décès attribuables à la résistance dans le monde
- Une des simulations estime à 10 millions de décès en 2050
- Méthodologie utilisé dans cet étude largement discutée – de Kraker et al. PLoS Med, 2016





Prévenir la transmission des bactéries résistantes est une priorité pour les hôpitaux

# Projet CEIBHOS

## **Coût-efficacité des interventions visant à contrôler la transmission des bactéries à Gram-négatif multi-résistantes à l'hôpital: une modélisation mathématique**

Lidia Kardaś-Słoma<sup>1,2</sup>, Jean-Christophe Lucet<sup>1,2</sup>, Anne Perozziello<sup>1,2</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,2</sup>

1. INSERM-IAME, Paris, France

2. AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

## Contexte : Contrôle des bactéries résistantes

- Différentes stratégies proposées pour limiter la transmission des bactéries résistantes à l'hôpital \* :
  - Universelle/Horizontale : appliquée à tous les patients (augmentation de l'hygiène des mains ou la restriction des antibiotiques)
  - Ciblée/Verticale : appliquée aux patients colonisés (le dépistage et les précautions de contact pour les porteurs ou séparation des porteurs par l'affectation de personnel soignant dédié)

# Contexte : Contrôle des bactéries résistantes

## ❑ Difficile de comparer les interventions

(les études épidémiologiques impactées par des biais, ne permettent pas de distinguer l'impact individuel des interventions)

## ❑ Manque de preuves sur la stratégie la plus efficace et coût-efficace pour limiter la transmission des bactéries résistantes à l'hôpital

→ Modélisation mathématique : outil d'évaluation et d'aide à la décision \*

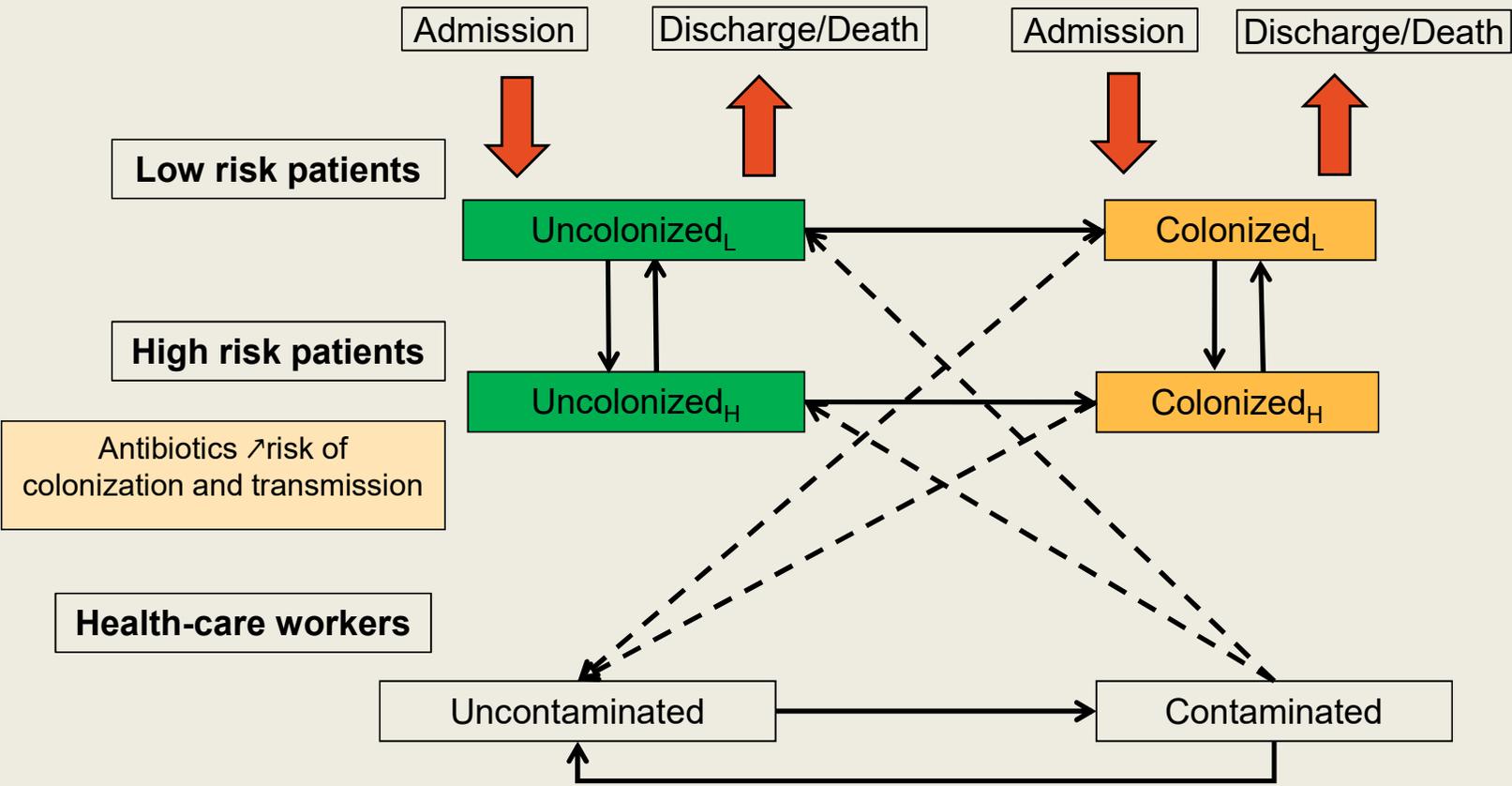
## Objectif du projet

- Estimer le coût attribué aux infections à entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (EBLSE) dans un service de réanimation
- Evaluer **l'efficacité** et **le coût-efficacité** des stratégies pour limiter la transmission des EBLSE

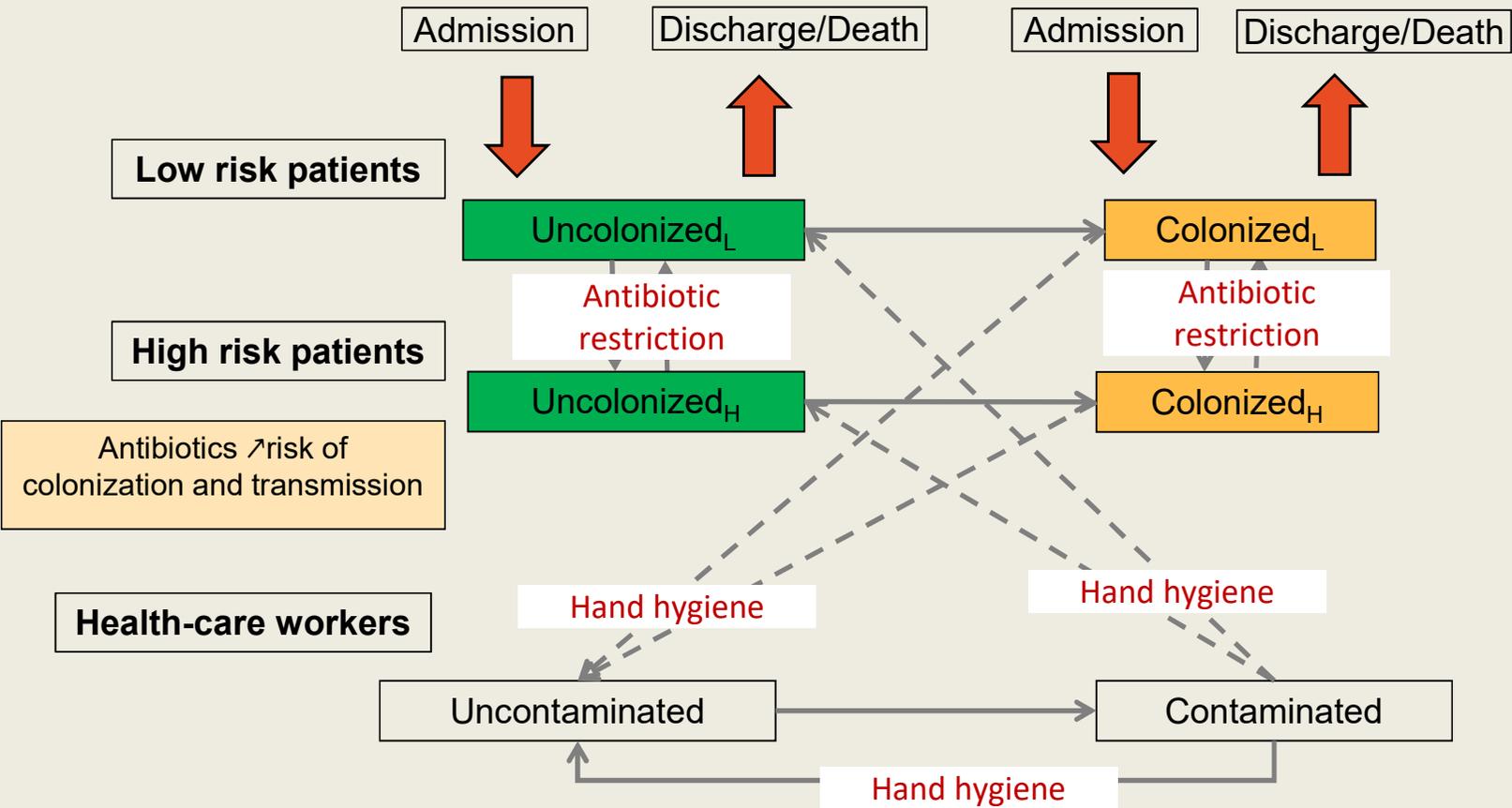
## Méthodes :

- Design: Modèle stochastique, dynamique de la transmission des EBLSE par contact direct avec les soignants
- Unité: Service de réanimation de 10 lits; 6 soignants (infirmières)  
A  $t=0$ , l'admission d'un seul patient porteur d'une EBLSE dans un service de réanimation, admissions/sorties de l'hôpital, exposition aux antibiotiques et mesures de contrôle

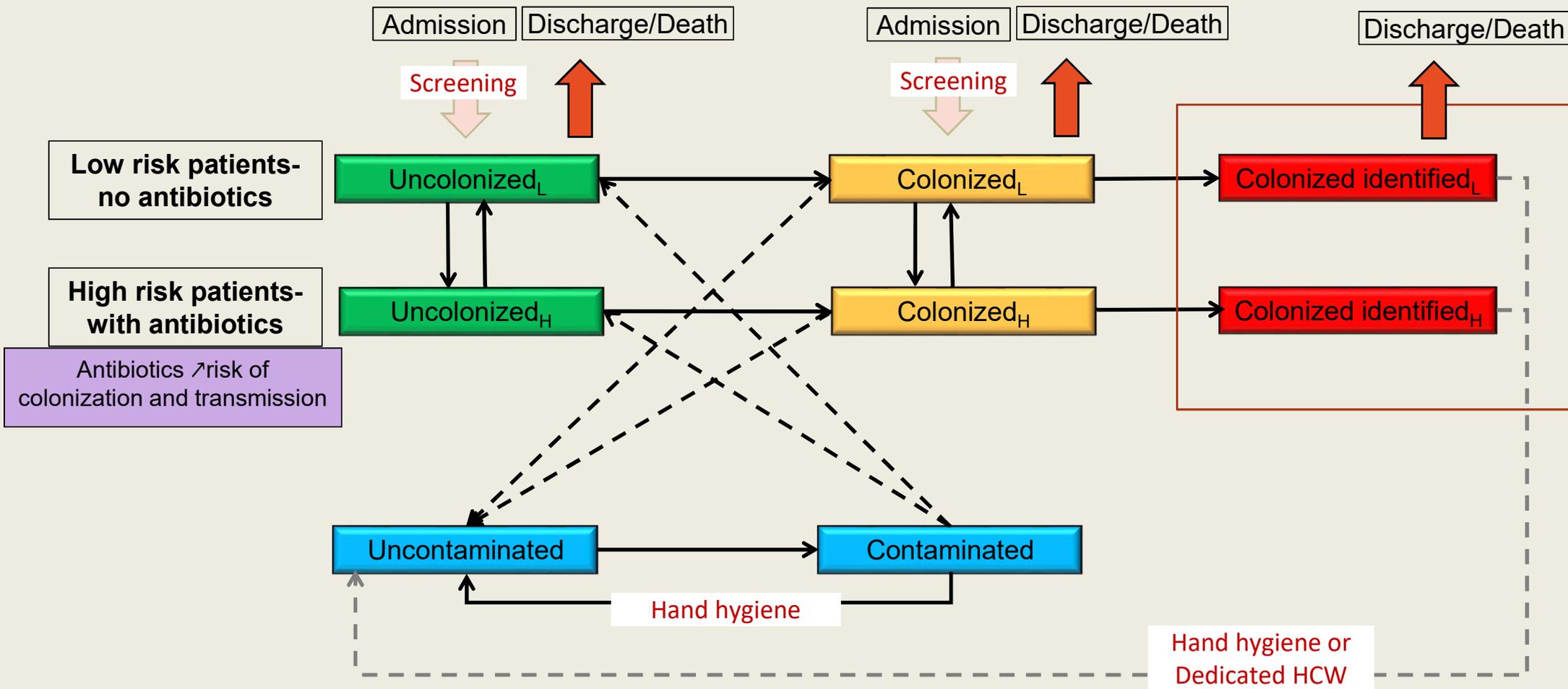
# Méthodes: Modèle



# Méthodes: Modèle (mesures universelles)



# Méthodes : Modèle (mesures ciblées)



# Méthodes : Stratégies de contrôle

## ❖ Scenario de base :

- Observance de l'hygiène des mains (HdM) de 55%/ 60%;
- 56% de patients admis en réanimation sous antibiotique

## ❖ Stratégies Universelles- combinaison des différents niveaux d'une ou deux interventions :

- Amélioration de l'HdM (à 55%/80% ou 80%/80%)
- Réduction des antibiotiques (50% à l'admission + réduction de la durée)

## ❖ Stratégies Ciblées- combinaison du dépistage des patients à l'admission avec soit:

- Précautions de contacts (amélioration de l'HdM à 80%80% pour les porteurs identifiés)
- Ou cohorting des patients (attribution d'une infirmière dédiée)

# Méthodes : Paramètres

Paramètres du modèle	Valeur	Source
Prévalence du portage de EBLSE à l'admission en réanimation	0,15	Etudes récentes
Nombre de contacts par patient-jour	81	
Durée de séjour pour un patient non-colonisé	5	
Durée de séjour pour un patient colonisé	13	
Durée de séjour pour un patient infecté	13	
Probabilité d'infection pour un patient colonisé	0,164	Valeurs estimées
Probabilité de la colonisation pour un patient <b>non-traité</b>	0,0127	
Risque relative de la colonisation pour un patient <b>sous antibiotique</b>	4	
Probabilité de la contamination d'un soignant à partir d'un patient <b>non-traité</b>	0,0379	
Risque relative de la contamination d'un soignant à partir d'un patient <b>sous antibiotique</b>	8	

# Méthodes : Paramètres économiques

- Coût des stratégies (matériel et temps du personnel)

Intervention	Ressource	Coût(€)
<b><u>Universelle</u></b>		
Hygiène des mains	Solution hydro-alcoolique+ temps du personnel par l'HdM	0,15
	Infirmière hygiéniste à mi-temps/mois	2 048*
Conseil antibiotique	Médecin infectiologue à mi-temps/mois	5 500*
<b><u>Ciblée</u></b>		
Dépistage	Test rapide	40
PC(=Hygiène des mains)	Solution hydro-alcoolique + temps du personnel par l'HdM	0,15
Cohorting	Infirmière supplémentaire/mois	3 598*

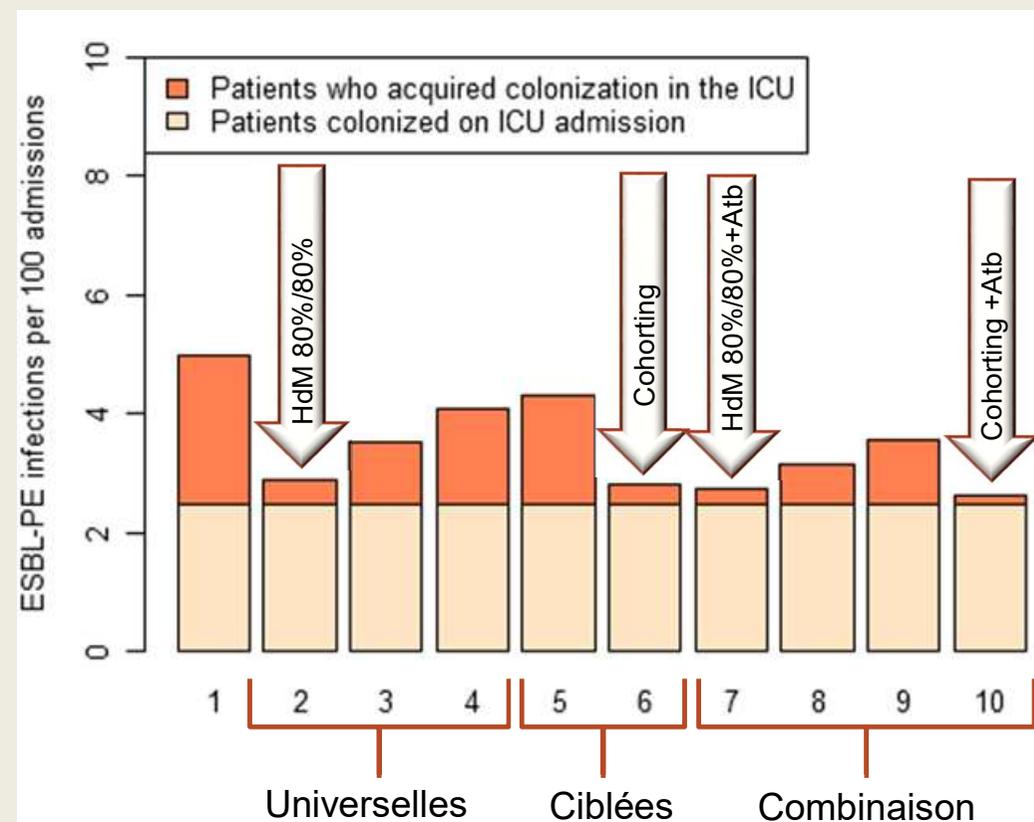
\* Coût pour l'hôpital = salaire + charges

# Méthodes : Paramètres économiques

- Coût des infections (coût d'une journée en réanimation et excès de durée de séjour )

Statut du patient	Coût patient/jour (€)
Non-infecté	1 583
Infecté à ESBL-PE	2 374

# Résultats : Efficacité des stratégies de contrôle



- 5 infections nosocomiales dans le scénario de base
- Parmi les stratégies universelles, HdM 80%/80% était la stratégie la plus efficace
- Parmi les stratégies ciblées, « Dépistage + Cohorting » était la stratégie la plus efficace
- Combinaison de la réduction des antibiotiques avec l'HdM ou Cohorting des patients colonisés à EBLSE améliorerait leur efficacité



## Résultats: Analyse des coûts

Stratégie	Nb admissions /an	Coût total# (€)	Coût infections# (€)	Coût intervention# (€)	Infections#
1: Base case	498	105 344	94 792	10 552	5,0
2: HdM 80%/80%	573	80 556 ↘	54 916	25 639 ↗	2,9 ↘
3: HdM 55%/80%	548	84 751 ↘	66 773	17 978 ↗	3,5 ↘
4: Réduction ATB	528	100 128 ↘	77 641	22 486 ↗	4,1 ↘
5: Dépistage + PC	519	96 716 ↘	81 582	15 134 ↗	4,3 ↘
6: Dépistage + Cohorting	575	86 713 ↘	53 278	33 435 ↗	2,8 ↘
7: HdM 80%/80% + Réduction ATB	581	88 498 ↘	51 840	36 657 ↗	2,7 ↘
8: HdM 55%/80% + Réduction ATB	565	88 621 ↘	59 445	29 176 ↗	3,1 ↘
9: Dépistage + PC + Réduction ATB	546	94 309 ↘	67 560	26 749 ↗	3,6 ↘
10: Dépistage + cohorting + Réduction ATB	584	94 313 ↘	50 058	44 255 ↗	2,6 ↘

La stratégie la moins chère

Les interventions étaient toujours efficaces et plus chères en comparant avec le scénario de base, mais permettaient de faire des **économies dues aux infections évitées.**

## Résultats: Analyse coût- efficacité

Stratégie	Coût total# (€)	Coût infections# (€)	Coût intervention# (€)	Infections#	Différentiels de coût # (ΔC) (€)	Différentiels de résultat (ΔE) (infections évitées#)	ICER (ΔC/ΔE) (€ / infection évitée)
<b>2: HdM 80%/80%</b>	80 556	54 916	25 639	2,9	-	-	-
<b>7: HdM 80%/80% + Réduction ATB</b>	88 498	51 840	36 657	2,7	7 941*	0.1618*	49 025*
<b>10: Dépistage + Cohorting + Réduction ATB</b>	94 313	50 058	44 255	2,6	5 815**	0.0937**	62 005**
<b>3: HdM 55%/80%</b>	84 751	66 773	17 978	3,5			Dominated
<b>6: Dépistage + Cohorting</b>	86 713	53 278	33 435	2,8			Dominated
<b>8: HdM 55%/80% + Réduction ATB</b>	88 621	59 445	29 176	3,1			Dominated
<b>9: Dépistage + CP + Réduction ATB</b>	94 309	67 560	26 749	3,6			Dominated
<b>5: Dépistage + CP</b>	96 716	81 582	15 134	4,3			Dominated
<b>4: Réduction ATB</b>	100 128	77 641	22 486	4,1			Dominated
<b>1: Base case</b>	105 344	94 792	10 552	5,0			Dominated

# Per 100 admissions, \* Relative to strategy 2, \*\* Relative to strategy 7

# Résultats : Analyse de sensibilité

→ Pour vérifier la robustesse des prédictions pour les valeurs extrêmes des paramètres.

Paramètres	Intervalle	Conclusion
Prévalence du portage des EBLSE à l'admission	5%- 50%	→ HdM 80%/80% la plus bénéfique. La prévalence $\geq$ 20% dépistage et cohorting deviennent la plus bénéfique
Probabilité de développer une infection	8%-30%	→ HdM 55%/80% ou HdM 80%/80% la plus bénéfique
Baseline HdM 20%/40%	HdM augmentation à 20%/60% ou 50%/60%	→ HdM 50%/60% la plus bénéfique

# Résultats: Analyse de sensibilité

Pour vérifier l'impact des hypothèses concernant le temps d'une infirmière hygiéniste travaillant pour le « programme HdM » et son efficacité

	IH travaillant pour le « programme HdM » à ¼ temps	IH travaillant pour le « programme HdM » à ½ temps	IH travaillant pour le « programme HdM » à temps plein
	<b>Résultats</b>		
<b>Niveau de l'HdM varié de 55%/60%- 80%/80%</b>	« Programme HdM » bénéfique si l'augmentation de l'HdM $\geq 5\%$	« Programme HdM » bénéfique si l'augmentation de l'HdM $\geq 7,5\%$	« Programme HdM » bénéfique si l'augmentation de l'HdM $\geq 15\%$

# Points forts / Limites

## Points forts

- Nous avons utilisé un modèle dynamique
- Les paramètres proviennent d'études multicentriques et du PMSI
- Interventions évaluées : Universelles et Ciblées
- Impact des antibiotiques sur la transmission des EBLSE

## Limites

- Les paramètres et coûts d'une journée en réanimation basés sur les données françaises  
→ difficile de généraliser à d'autres services ou pays
- Le temps consacré à la prévention ne garantit pas l'efficacité du programme +++
- Le personnel soignant est modélisé comme un groupe homogène d'infirmières : pourtant d'autres profils de soignants existes = différents type de contact

# Conclusions

- Nous avons montré les **différences de coûts et d'effets** des stratégies pour contrôler la transmission des EBLSE dans un service de réanimation
- Les **coûts associés aux infections sont importants et les stratégies de contrôle permettent de faire des économies**
- L'amélioration de l'HdM était la stratégie la plus bénéfique
- L'efficacité du dépistage et l'isolation des porteurs est comparable à l'HdM mais coûte plus cher
- La combinaison de la réduction des antibiotiques avec l'HdM ou l'isolement des patients colonisés à EBLSE améliorerait leur efficacité mais leur implementation dépend de la propension à payer des décideurs
- L'amélioration de l'HdM restait bénéfique même si le niveau de base de l'hygiène était plus bas que 55%/60%

Merci de votre attention